

Phosphathaushalt, Muskelschmerzen und -schwäche

**Doz. Dr. sc. med.
Bodo Kuklinski**

Nachfolgend führen wir zwei mitochondriale Stoffwechseldefekte mit hohem Leidensdruck auf. Obwohl sie leicht diagnostizier- und therapierbar sind, erfolgt im realen Leben zu oft eine Fehldiagnostik, die fast immer im psychosomatischen Formenkreis endet. Es handelt sich um die MAD-Insuffizienz und den Phosphatmangel.

Myoadenylat-Insuffizienz (MAD)

Die MAD-Insuffizienz ist die häufigste Myopathie. Ihre Prävalenz liegt zwischen 1 bis 2% in der Bevölkerung. Klinisch geht sie mit Muskelschmerzen bei geringen Belastungen und einer Immunschwäche einher.

Die MAD-Desaminase bildet AMP, das für eine Aminierungsrunde in IMP (Inositolmonophosphat) zurückverwandelt wird. Das MAD-1-Gen ist am häufigsten betroffen [Liu, L. et al, 1917].

Ein optimaler MAD-Metabolismus ist für die anaerobe Glykolyse (sauerstoffunabhängige Glukoseverwertung) wichtig. Sie läuft in Erythrozyten, Monocyten, Neutrofilen, Leukozyten, M1 proinflammatorischen Makrophagen und T-Zellen in den Phasen der Proliferation, Expansion und Differenzierung ab. Ist diese Aktivität gestört, sinkt die antivirale und Antitumoraktivität. Unter aktuellen Covid-Belastungen kann bei diesen Patienten der schwache Zytokinsturm bei Infektionen dann vorteilhaft sein. Der Organismus wird dann aber mit der Viruslast nicht fertig, so dass die chronische Virusbelastung zu einem schwelenden Dauerbrand wird. Klinische Folgen sind mitochondriale Funktionsstörungen wie Chronique-Fatigue-Syndrom mit geringer ATP-Synthese, das erhöhte Risiko für Autoimmunerkrankungen wie Myokarditis, Myositis, neurologische Krankheiten etc.

Diagnostik

Klinisch hinweisend sind langanhaltende Infekte mit subfebrilen Temperaturen, Muskelschmerzen und -krämpfe bei körperlichen Belastungen. Unter physischer Belastung, z.B. Fahrradergometrie, steigt die Kreatinkinase (CK), nicht jedoch das Ammoniak (NH_3) an. Differentialdiagnostisch ist an ein McArdle-Syndrom zu denken. Laborchemisch steigt bei diesem nach Belastung das NH_3 , während Laktat niedrig bleibt [Noury, J. B. et al, 2018]. Beweisend ist eine Muskelbiopsie mit fehlender Enzymaktivität der MAD.

Patientenbeispiel für MAD-Insuffizienz

Patn. K., C., geb. 1974

Jugend: sehr schlechte sportliche Leistungen im Sprint, sehr gute bei Ausdauerbelastungen (Langlauf). Lebenslang seit Schulzeit „grippeähnliche Infekte“ mit Rachenschmerzen, -rötungen, subfebrilen Temperaturen zwischen 37,5 bis 39° C über ein bis zwei Wochen Dauer, submentalen Lymphknotenschwellungen, Frösteln und Frieren.

Nach einem Infekt 2008 mit Antibiose auf Verdacht traten Muskelschmerzen auf. Ab 2013 Belastungsluftnot, Muskelatrophien. Stehen war maximal nur noch 10 Minuten möglich, dann Muskelzittern und -versagen.

Ende 2015 Chronique-Fatigue-Syndrom (CFS), Selbstversorgung nicht mehr möglich, wurde durch Fremdpersonen versorgt. 2016 bettlägerig, bekam Beine nicht mehr aus dem Bett. Faszikulieren aller Muskelpartien aufgetreten. 2016 sieben Wochen psychosomatische Therapie, die völlig wirkungslos blieb.

Muskelbiopsie aus dem seitlichen Oberschenkelmuskulatur *Vastus lateralis*:

- Typ-II-Muskelatrophie (= glykolytisch arbeitende Muskelfasern)
- keine MAD-Enzymaktivität nachweisbar
- homozygote Mutation im AMP-D1-Gen

Therapie

Täglich moderat Radfahren und 3 x 5 bis 10 Gramm Ribose.

Die Patientin ist mobil, schmerzfrei.

Phosphatmangel-Syndrome

Gemeinsam mit Kalzium ist anorganisches Phosphat Hauptbestandteil des Knochens. Als organisches Phosphat ist es Bestandteil von Proteinen und Enzymen. Die Enzymaktivitäten hängen von Phosphorylierung durch Kinasen und Dephosphorylierung durch Phosphatasen ab. Als Adenosintriphosphat und Kreatinphosphat ist es ubiquitär in den Zellen vorhanden. Es ist für die Bildung von AMP und in Lipid-, Aminosäurenstoffwechsel essentiell.

Der tägliche Bedarf beträgt 800–900 mg (= 23–90 mmol). Nahrungsquellen sind Fleisch, Milchprodukte und Vollkorngetreide. Die Resorption erfolgt im Jejunum und renal im proximalen Tubulus. Aluminium hemmt die Phosphatresorption, da es mit Phosphat

eine unlösliche, nicht resorbierbare Verbindung eingeht.

85% des Phosphats sind im Knochen und Zahnschmelz und 6% in den Muskeln deponiert. Strenge vegane Ernährung kann einen Phosphatmangel und Zahnschmelzdefekte auslösen. Plasma- und Urinkonzentrationen schwanken zirkadian. Vormittags liegen die Phosphatkonzentrationen im Urin und Blut am geringsten, abends und nachts am höchsten vor. Bei Blut- und Urinanalysen ist dies zu beachten. Blutkonzentrationen liegen zwischen 0,84 bis 1,5 mmol/l bzw. 11,2 bis 16,8 mg/l.

Klinische Symptome

Angeborene, genetisch bedingte Phosphatdefizite gehen mit schweren altersuntypischen Frakturen einher, z.B. Oberschenkelhalsfraktur oder Beckenringfraktur bei Stolpersturz. Ende der 20er Jahre schon in der Kindheit geringe Muskelbelastbarkeit, Muskelschmerzen und -schwäche. Die Beschwerden werden dem psychosomatischen Formenkreis und einem geringen Trainingszustand zugeordnet. Ärztlich angeordnete physische Trainingsprogramme enden katastrophal.

Weiterhin finden sich im späteren Alter:

- sensible periphere Polyneuropathien
- axonale Polyneuropathien
- spastische Paresen
- Syringomyelien des Rückenmarks
- Muskelatrophien
- Zahnschmelzdefekte

Patientenbeispiel

Weibliche Patientin, geb. 1968

Klinisch ab 2017 Chronique-Fatigue-Syndrom und Muskelschmerzen

P-Blutwerte (Normwerte 0,84 bis 1,5 mmol/l):

27.01.2019:	0,48 mmol/l
08.08.2019:	0,69 mmol/l
18.04.2020:	0,77 mmol/l

Erniedrigtes Urinphosphat mit 11,95 mmol/l (Norm 13 – 44)

Genanalyse

zytosolische NHE RF1
membranständige NaPiza

Medikation

Wir nutzen Natrium- und Kaliumhydrogenphosphat (Reducto spezial®) zu je 3 x 2 Dragees (= 3,6 g Phosphat pro Tag) über den Tag. Ab zweiter Woche nur noch 2 bis 3 x 1 Dragee pro Tag.

Genetisch bedingte Phosphatdefizite benötigen höhere Dosierungen als erworbene Erkrankungen. Bei Letzteren reicht 2 x 1 Dragee pro Tag in der ersten Woche aus. Muskelschmerzen und -schwäche klingen ab erste Woche rasch ab.

Phosphatstoffwechsel

Wenn auch nicht in so starker Ausprägung, findet sich ein Phosphatmangel bei Diabetes mellitus Typ II. Selbst schon im Frühstadium sind Phosphatmängel nachweisbar. Untersuchungen an Insulinresistenten, normgewichtigen, noch nicht diabetischen Kindern von Eltern mit Diabetes mellitus Typ II ergaben unter Glukosebelastung eine gestörte mitochondriale ATP-Synthese. Unter Glukosezufuhr sank diese um 30%. Der gestörte Insulinstimulierte Phosphattransport in die Muskulatur war ebenfalls defizitär, was letztendlich die Ursache für die reduzierte mitochondriale ATP-Synthese ist [Petersen, K. F. et al].

Eine Glukosezufuhr bei diesen normgewichtigen Kindern von Typ-II-Diabeteseltern führt zu einer verstärkten Lipidspeicherung in der Muskulatur. Die praktische Konsequenz: Schon bei gestörtem Glukosestoffwechsel, metabolischem Syndrom, Diabetes mellitus Typ II ist auf eine optimale Phosphatzufuhr zu achten.

In der Medizin fand der Phosphatstoffwechsel bisher eine geringe Beachtung. Das Myokard benötigt täglich 60 kg ATP, gewonnen durch Recycling. Viele Enzyme werden durch Kinasen phosphoryliert und durch Phosphatasen vom Phosphat gespalten. Kinasen benötigen als Cofaktoren ATP, Magnesium oder Zink. Fehlt einer dieser Faktoren, kann kein Phosphat übertragen werden.

Die mitochondriale Pyruvatdehydrogenase wird durch Phosphorylierung inaktiv. Folgen sind gestörter Zucker- und Fettsäurenstoffwechsel bis hin zu Hypoglykämien.

Im Cholesterinstoffwechsel ist die HMG-CoA-Reduktase (Hydroxymethylglutaryl-CoA-Reduktase) das limitierende Enzym der Cholesterinsynthese. Die Phosphorylierung hemmt dieses Enzym. Die Dephosphorylierung aktiviert die HMG-CoA-Reduktase. Mit seiner Aktivierung steigt die Cholesterin- und Coenzym-Q10-Synthese. Diese Mechanismen haben nichts mit dem Cholesteringehalt der Nahrung zu tun.

Patientenbeispiel

Männlicher Patient, geb. 1984

Seit drei Jahrzehnten Muskelschwäche und -belastungsschmerzen

Laborwerte

Vollblut-Phosphat:	401 mg/l (403 – 577)
Vollblut-Selen:	73,3 µg/l (90 – 140)
Vollblut-Magnesium:	30,0 mg/l (30 – 40)

Therapie

Unter täglicher Einnahme von:

- 100 µg Selenit früh
- 300 µg Magnesiumcitrat früh und abends
- Reducto spezial: früh und abends je 2 Drg.

war der Patient innerhalb einer Woche beschwerdefrei.

Doz. Dr. sc. med. Bodo Kuklinski
Wielandstraße 7
18055 Rostock | Deutschland

Literatur

- [1] Lim, L., Palayer, H., Bruneau, A. et al.: Myoadenylate deaminase deficiency: a frequent cause of muscle pain. A Case detected by exercise testing. *Ann. Biol. Clin.* 1 (2017) 445 – 449
- [2] Noury, J. B., Zagnoli, F., Carré J. et al.: Exercise testing based algorithms to diagnose McArdle disease and MAD defects. *Acta Neurol. Scand.* 10 (2018)
- [3] Petersen, K. F., S. Dufour, G. I. Shulman: Decreased Insulin-Stimulated ATP Synthesis and Phosphate Transport in Muscle of Insulin-Resistant Offspring of Type 2 Diabetic Parents. *PLoS Med.* 2005 Sep. 2 (9) e239